Ueber die Beschleunigung der Ausschwemmung von Exsudaten durch Salyrgan

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LUISE FRANKENBURGER

aus

ANSBACH

(Deutschland)

LÖRRACH/STETTEN 1935
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. GIGON.

Tag der Promotion: 28. Juni 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die komplexen organischen Quecksilbersalze wurden 1920 durch eine zufällige Entdeckung *Saxls,* auf der er systematisch weiterbaute, in die moderne Diuresetherapie eingeführt. Sie beherrschen seitdem dieses Gebiet, sie wurden unentbehrlich und entfalten Wirkungen, die durch keine andere Gruppe von Diureticis erreicht werden.

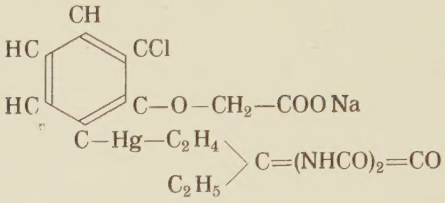
Saxl beobachtete gelegentlich antiluetischer Kuren bei dekompensierten Aortenfehlern und bei nicht luetischen Oedematösen starke diuretische Wirkung durch Novasurol. Bei Versuchen mit anderen organischen und anorganischen Quecksilberverbindungen zeigte sich keine diuretische Wirkung, nur bei salizylsaurem Quecksilber, das wir als Vorläufer des Salyrgans betrachten können.

Die mit Novasurol erzielten Erfolge waren glänzend, aber ein großer Nachteil haftete dem Mittel an. Relativ häufig traten Stomatitiden, Diarrhöen und hämorrhagische Colitiden auf. Diese Nebenerscheinungen sehen wir nie bei Salyrgan, das deshalb bei sonst vollkommen gleicher oder noch besserer Wirkung das Novasurol völlig verdrängt und ersetzt hat.

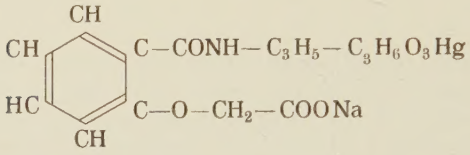
Novasurol ist eine Doppelverbindung von Merkuri-o-chlorphenolessigsaurem Natrium mit Veronal; 1 ccm = 0,0339 g Quecksilber. Salyrgan ist eine komplexe Quecksilberverbindung des Salizylallylamid-o-essigsauren Natriums; 1 ccm = 0,03646 g Quecksilber.

Die diuretische Wirkung der beiden Präparate ist keine Ionen-, sondern Molekülwirkung. Sie ist abhängig vom Vorhandensein des Quecksilberatoms, des Benzolrings und von ihrer gegenseitigen Lage und Bindungsart. Schon geringe Stellungsänderungen, Ersatz des Quecksilbers durch Chrom, Uran oder Wismut führen zu beträchtlich veränderter Diuresewirkung oder haben gar keine mehr. Ein geringer Konstitutionsunterschied verursacht die bedeutend stärkere Toxizität des Novasurols gegenüber dem Salyrgan. Beim Novasurol ist das Quecksilber direkt an den Benzolring gebunden, beim Salyrgan steht es in der Seitenkette. Die Konstitutionsformeln sind folgende:

Novasurol:



Salyrgan:



Die klinischen und experimentell-theoretischen Forschungen über Salyrgan führen in direkter Linie die Novasurolstudien weiter. 1924 und 1925 waren die ersten Veröffentlichungen über Salyrgan erschienen. Sie alle zeigten die Wirkung des neuen Präparates auf, die bei geringerer Toxizität gleich gut war, wie die des alten.

Erprobt wurde Salyrgan in vielen Tausenden von Fällen, hat segensreich gewirkt und vielen Patienten Arbeitskraft und Leben verlängert. Die ersten und weitaus die meisten Fälle waren dekompensierte Herzinsuffizienzen auf Grund von Klappenfehlern, Myodegeneratio und Lues mit Oedemen und Höhlenhydrops. Sie reagierten mit wenigen Ausnahmen mit Diuresen von 2—4 Litern und noch mehr, auch solche, bei denen Purinderivate und Digitalis allein versagt hatten. *(Rosenberg, Günsberg, Herzsky, Brunn.)* Weiter ergab sich dabei oft ein höherer Gewichtsverlust, als der Wasserausscheidung entsprach; daraus schloß man auf gleichzeitige Steigerung der Perspiratio insensibilis. Die Diurese setzt 2—3 Stunden nach der Injektion ein, erreicht ihren Höhepunkt nach 6 Stunden und ist meist in 24 Stunden abgeklungen. Längere Dauer über Tage wurde auch beobachtet. Weitere gute Erfolge wurden erzielt bei renalem Hydrops und Schrumpfniere; nephrotische und Stauungsalbuminurie werden unter Salyrganwirkung geringer *(Saxl* u.*Becker)*. Die meisten Autoren berichten auch über gute Erfolge bei Pfortaderaszites verschiedener Aetiologie, also bei rein mechanischer Stauung ohne Störung des Gesamtwasserhaushalts; große Flüssigkeitsmengen werden in diesen Fällen ausgeschwemmt; Punktionen, die früher häufig nötig waren, bleiben den Patienten erspart. Spontantalma nimmt man als Ursache an. Versager sind jedoch viel häufiger als bei anderen Indikationen. Patienten in vorgeschrittenen Stadien reagieren nicht. *Saxl* er-

wähnt zwei Fälle von Leberzirrhose, bei denen unter Salyrgan der Ikterus schwand und vorher positive Galaktoseprobe negativ wurde. Er schließt daraus, daß Salyrgan direkt in die Leberfunktion eingreift — ein Punkt, auf den wir später zurückkommen — und daß für die Wirkung ein gewisser Teil intakten Lebergewebes nötig ist. Ein dankbares Gebiet ist auch die Beeinflussung rein lokaler Stauungsödeme bei Thrombophlebitis, Stauungsbronchitis und Lungenödem bei kardial asthmatischen Anfällen.

Auch beim Gesunden steigert Salyrgan die Diurese um 200—500 ccm, nach *Bernheim* etwas weniger als Novasurol. Die Steigerung dauert nur kurz; 90 % der Tagesmenge werden in den ersten 6 Stunden ausgeschieden, dann wird Wasser und Kochsalz eingespart.

Ueber die Salyrganwirkung bei entzündlichen Ergüssen sind die Erfahrungen und Ansichten der einzelnen Autoren recht verschieden. Daß keine Diuresen erwartet werden können wie bei allgemeinem Hydrops, ist selbstverständlich. Denn Patienten mit entzündlichen Ergüssen sind in ihrem allgemeinen Wasserhaushalt nicht direkt gestört, stehen also in dieser Beziehung dem Gesunden näher als dem Wassersüchtigen. Die Mitteilungen über Exsudatbehandlung mit Quecksilberdiureticis sind recht spärlich und befassen sich nur mit ganz vereinzelten Fällen. Vielleicht ist das der Grund, daß sich Salyrgan wegen dieser einzelnen, widersprechenden Veröffentlichungen bis jetzt für diese Indikation nicht allgemein durchsetzen konnte. So beobachteten *Kollert* und *Géronne* totale Reaktionslosigkeit. Auffälliges Sinken des Flüssigkeitsspiegels sah in einigen Fällen von frischer Pleuritis exsudativa dagegen *Brunn; Huber* erzielte in schweren Fällen von Pleuritis exsudativa, Peritonitis tuberculosa und Polyserositis Diuresen von 2—4 Litern, die den Patienten große Erleichterung brachten. Ganz ähnliche Erfahrungen machte *Kulcke:* 5 Fälle von Ergüssen bei Bauchfellmetastasen und 2 Fälle mit Lungen-Pleurametastasen zeigten Diuresen von 2—3 Litern, sodaß Punktionen nur selten oder gar nicht mehr nötig waren; 5 Fälle von Pleuritis tuberculosa blieben bei sehr reichlicher Wasserausscheidung ohne Beeinflussung des Exsudats, 1 Fall von Peritonitis tuberculosa blieb völlig refraktär. Günstige Ergebnisse erzielten auch amerikanische Autoren, *Boller* berichtet über Resorption eines chronischen Perikardergusses.

Eingehender mit dieser Frage befaßten sich auch *Saxl* und seine Mitarbeiter. Sie kamen zu folgendem Schluß: Akute Exsudate werden nicht oder nur wenig durch Salyrgan beeinflußt; je chronischer der Erguß, desto besser. Die Güte der Resorption hängt ab vom Sitz des Exsudates; sie ist am schlechtesten in der Pleura, besser im Perikard, noch besser im Peritoneum und in den Gelenken. Ihre Erfolge waren bei akuter, fieberhafter Pleuritis mäßig, besser in chronischen Fällen; Mißerfolge waren häufig, ebenso Restexsudate. Akute Perikarditis mit Fieber reagierte

wenig, subakute und chronische gut. Chronische Bauchexsudate wurden wesentlich besser beeinflußt. Die Ergebnisse bei Leberzirrhose mit Exsudat und bei Peritonitis tuberculosa waren sehr schön, Versager waren wenig zu verzeichnen. Chronisch-rheumatische Gelenkergüsse konnten durch wenige Injektionen völlig beseitigt werden. — Nach *Ed. Müller* wirkt die Quecksilberdiurese auch stark fördernd auf die Resorption poliomyelitischer und meningitischer Exsudate.

Diese mannigfachen Ergebnisse zu beurteilen und eine befriedigende Erklärung dafür zu finden, ist schwer. Die besseren Erfolge bei peritonitischen Ergüssen gegenüber pleuritischen könnte auf der besseren Durchblutung und der sehr großen Resorptionsfläche des Peritoneums beruhen. Aber warum werden dann Gelenkergüsse am besten resorbiert? Eine Organspezifität können wir bei dem Wirkungsmechanismus des Salyrgans, auf den wir noch zu sprechen kommen werden, nicht annehmen.

Auf Grund der klinischen Erfahrungen lassen sich Indikation und Kontraindikation folgendermaßen zusammenfassen:

Indikation sind in erster Linie alle kardial bedingten Hydropsien, mediastinal bedingte Stauungen im Gebiet der Vena cava, portale Stauung, renaler Hydrops, endokriner Hydrops und Fettsucht, entzündliche Ergüsse der serösen Höhlen. Dabei muß von der Niere, die ja die gewaltige Ausscheidungsarbeit zu leisten hat, eine Konzentrationsfähigkeit bis 1020 verlangt werden; ebenso muß die Leber noch fähig sein, das diuretisch wirksame Agens zu bilden.

Kontraindikation ist akute und chronische Glomerulonephritis, Enteritis, Fieber und Kachexie. Doch vertragen gerade Fieberhafte und kachektische Krebskranke Salyrgan sehr gut, während diese Kontraindikation aus der Zeit des viel stärker toxisch wirkenden Novasurols stammt.

Die durchschnittlich übliche Dosierung ist 1—2, meist 2 ccm alle 3—4—8 Tage bei intravenöser und intramuskulärer Injektion, 2—6 ccm bei intraperitonealer Injektion. Meist wird mit 2 ccm intravenös oder intramuskulär die volle Wirkung erreicht; manche Autoren halten die Wirkung bei intramuskulärer Injektion zwar für etwas protrahierter und ausgiebiger, die meisten aber halten beide Injektionstypen für ganz gleichwertig. Bei schwersten Bauchtrans- und Exsudaten hat sich die intraperitoneale Injektion sehr bewährt. Bei Versagern oder refraktär gewordenen Patienten stellte sich der Erfolg prompt ein, die Diuresen waren durchwegs stärker als bei intravenöser oder intramuskulärer Injektion, nicht selten 6—8 Liter, und dauerten über mehrere Tage an. Wegen nachfolgender Beschwerden soll Salyrgan nicht allein gespritzt werden, sondern verdünnt mit in die Spritze aufgezogenem Aszites oder nach *Freundlichs* Vorschlag mit 5%iger Glukoselösung verdünnt. Meist wird im Anschluß an Punktionen intraperitoneal injiziert; von der Injektion in Fällen ohne Aszites rät

Nonnenbruch auf Grund ungünstiger Erfahrungen ab. — Versuche mit peroraler Applikation des Mittels in Kapseln oder mit Hilfe der Duodenalsonde schlugen fehl. Mit rektaler Zuführung durch Klysma dagegen wurden einzelne sehr gute Erfolge erzielt bis zu völliger Entwässerung. 6 ccm Salyrgan werden in Wasser, Glyzerin oder Traubenzucker mit Opiumtinktur gegeben. Die Wirkung setzt meist langsamer ein, hält zwei Tage an, und ist etwas geringer oder ebenso groß wie bei intravenöser Injektion; lokale Schädigungen wurden nicht beobachtet.

Gewöhnung an Salyrgan wird allgemein verneint. Die Patienten reagieren bei vorhandener Retention immer wieder, auch bei Dauermedikation durch Monate hindurch. Wenn schließlich ein Patient refraktär wird — wir können das besonders häufig bei Leberzirrhosen beobachten — durch Absinken der Herzkraft oder Nachlassen der Nierenleistungsfähigkeit, durch zunehmende Leberverödung oder Kochsalzverarmung des Organismus, so kann man nicht von Gewöhnung sprechen.

Gerade für solche Fälle haben wir verschiedene Möglichkeiten, die Wirkung unseres Diuretikums anzuregen und bedeutend zu steigern. Bei kardialem Hydrops ist natürlich Kreislaufstützung mit Digitalis oder mit Strophantin-Salyrgan-Mischspritze die selbstverständliche Therapie, vorteilhaft sind ferner gleichzeitig verabreichte Purinderivate.

Salmiak in Form der Mixtura solvens oder als Gelamonkapseln machen refraktäre Fälle wieder empfindlich und steigern die einfache Salyrgandiurese um 20—200 %, proportional der Menge des verabreichten Salmiaks. Man gibt 6—8 g pro die 2—5 Tage vor der intravenösen, intramuskulären, besonders intraperitonealen und rektalen Salyrganmedikation. Die Salmiakwirkung ist eine Säurewirkung. Die Alkalireserve nimmt ab, hydropigene Natriumionen werden frei, der Quellungsdruck der Gewebs- und Blutkolloide wird kleiner, was für das Zustandekommen der Quecksilberdiurese eine sehr wichtige Voraussetzung ist.

Vom theoretischen Standpunkt aus sehr interessant ist die Wirkungssteigerung durch Decholin; dieses Präparat für sich allein schon fördert die Wasserausscheidung durch direkte Anregung der Leber, die nach den Forschungen von *Pick*, *Mautner* und anderen den Wasserhaushalt mechanisch und hormonal reguliert. Da in der Leber das diuretisch wirksame Quecksilberagens gebildet wird, ist die Anregung durch Decholin sehr erklärlich. Das besondere Indikationsgebiet stellen die Leberzirrhosen dar, bei denen die Säuerung des Organismus durch Salmiak wegen der an sich bestehenden Neigung zu hepatargischer Azidose gefährlich werden kann. Sonst wird auch Salyrgan + Decholin nach Vorbereitung mit Salmiak gegeben.

Unerwünschte Nebenwirkungen werden bei der riesigen Zahl von Injektionen äußerst selten beobachtet. Die meisten Autoren erlebten keine Zwischenfälle, andere extrem selten, z. B. *Huber*

einen Durchfall in 4 Jahren; hämorrhagische Colitis wie bei Novasurol sah man nie. Fieber tritt in ½—2 % der Fälle auf, Schwächegefühl, Mattigkeit, Ohnmachten sieht man hie und da, häufiger Muskelschmerzen bei starker Entwässerung. Von ernsteren Komplikationen wurden zweimal schwere Dermatitiden beobachtet und zwei Todesfälle an Hepatargie nach rapider Verschlechterung des Zustandes auf Salmiak-Salyrgan *(Engel* und *Epstein). Nothmann* sah sieben echte Tetanieanfälle 24-48 Stunden nach der Injektion.

Gerade diese Tetanieanfälle weisen auf die Verschiebungen im Mineralhaushalt hin, die den Wasserverschiebungen bei der Quecksilberdiurese gleichgeordnet sind. In Harn- und Blutzusammensetzung finden diese Veränderungen ihren deutlichen Ausdruck.

Das spezifische Gewicht des Harns ist der Wassermenge entsprechend niedrig; die Kochsalzausscheidung ist absolut und prozentual erhöht, bis 50 g täglich werden ausgeschieden. Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin sind prozentuell vermindert, absolut öfter leicht vermehrt. *Nothmann* beobachtete gesteigerte Phosphat-, Kalium- und Calziumausscheidung. Salyrgan selbst wird sehr rasch im Harn ausgeschieden, in der ersten Stunde nach der Injektion schon 40 % bei einer Konzentration von 70 mg%, in 24 Stunden 70—80 %, in den ersten Tagen 5—6 % in den Fäzes. Das Präparat ist bei der Ausscheidung nur wenig verändert oder ungespalten. Die Organe enthalten sehr wenig Salyrgan, am meisten Leber, Gallenblase und Dickdarm.

Das Bestreben des Körpers, die Blutzusammensetzung möglichst konstant zu halten, wird bei der Salyrganbehandlung deutlich. Doch treten verschiedene Veränderungen im Blut zu Tage, die auch für die Aufklärung des Wirkungsmechanismus sehr wesentlich sind. Die zirkulierende Blutmenge ist je nach dem Grad der Wasserretention bis zu 20 % erhöht. Gleichzeitig besteht Hydrämie bis zu 20 %, die nach 2 Stunden einer Bluteindickung weicht. Die übermäßige Zunahme der Hydrämie wird durch Erythrozytenausschwemmung aus den Depots und Flüssigkeitsaufnahme durch die Muskulatur gepuffert. Der Blutkochsalzspiegel steigt mit der Hydrämie an und nimmt mit der Eindickung ab. Nach *Stepp* ist der Blutkalkspiegel gesenkt, der Phosphatspiegel erhöht; nach *Nothmann* ist der Kaliumspiegel erhöht, am deutlichsten nach 24 Stunden. Er sieht darin die Ursache der tetanischen Anfälle. Die Alkalireserve steigt; die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist verzögert. Qualitative Eiweißverschiebungen spielen keine Rolle.

Im Exsudat steigt der Kochsalzgehalt, der Eiweißgehalt ändert sich nicht.

Die Frage, ob Salyrgan renal oder extrarenal angreift, ist heute entschieden. Es ist vornehmlich ein Gewebsdiuretikum, das durch Herabsetzung des Quellungsdrucks des Gewebes Wasser entbindet und gleichzeitig Kochsalz mobilisiert. Nur so sind die

gewaltigen Diuresen zu begreifen. Hängt doch die Regulation der Diurese, wie wir wissen, nicht von der Niere oder Blutzusammensetzung ab, sondern vom Zustand der Gewebe, speziell des Bindegewebes, das das Depot für Wasser und Salze darstellt.

Ueber den feineren Mechanismus der Salyrganwirkung klären die Forschungen *Claussens* auf. Die Rolle der Leber wird klargestellt. Unter zweiphasig gesteigerter Galleproduktion wird in der Leber das diuretisch wirksame Agens gebildet und mit der Galle ausgeschieden, dann vom Darm aus resorbiert. In der Leber entsteht die zweiphasige Hydrämie — ¾ und 2—3 Stunden nach der Injektion —; die Leber fungiert also als erster Teil der so wichtigen „Vorniere". Dann reagieren die übrige Vorniere, nämlich Gewebe und Kapillaren, und die Niere selbst auf den körpereigenen Reiz des diuretischen Agens, die große Wasser-Kochsalzdiurese setzt ein. So kommt *Claussen* zu dem Schluß: Die Salyrgandiurese entsteht in der Leber, wird durch die Gewebe ermöglicht und durch die Nieren geleistet.

Wie oben dargelegt, ist der wichtigste Faktor für den Wirkungsmechanismus des Salyrgans die Entquellung des Gewebes und seiner Flüssigkeit, zu der auch Transsudat und Exsudat zu rechnen sind, bei gleichzeitiger Kochsalzmobilisation. Gerade aus diesem peripher extrarenalen Angriffspunkt resultieren die großen Erfolge bei Oedemen, Höhlenhydrops und rein lokalen Stauungen. Für entzündliche Ergüsse der serösen Höhlen müßte man demnach die gleichen Erfolge erwarten wie bei nicht entzündlichen. In beiden Fällen handelt es sich um Wasser- und gleichzeitige Kochsalzretention, die allerdings im Exsudat geringer ist als im Transsudat. Der Unterschied liegt im Eiweißgehalt und in der Aetiologie. Ob und welche Rolle diese beiden Punkte für das Ergebnis der Salyrganmedikation spielen, wissen wir nicht. *Bruns* lehnt die Berechtigung jeder Diuresetherapie bei Pleuritis überhaupt ab mit der Begründung, Exsudation und Resorption seien unabhängig vom Wasserhaushalt. Da aber Salyrgan seine Wirkung auch bei nicht gestörtem Wasserhaushalt entfaltet, ist es gerade als Gewebsdiuretikum indiziert genau wie alle anderen üblichen symptomatischen Maßnahmen, die wie die Punktion Entlastung von Atmung und Kreislauf zum Ziel haben und so die Resorption und Heilung anregen.

Ueber die Erfahrungen anderer Autoren habe ich oben berichtet. Jetzt will ich die Ergebnisse zusammenstellen, die an der Würzburger medizinischen Klinik bei entzündlichen Ergüssen der Pleura, des Perikards, des Peritoneums und bei entzündlichem oder nicht entzündlichem Aszites erzielt wurden.

In den Jahren 1928—33 wurde in folgenden Fällen zur Beschleunigung der Exsudatausschwemmung Salyrgan injiziert:

Pleuritis exsudativa	28 Fälle
Pleuritis carcinomatosa	4 Fälle
Peritonitis tuberculosa und carcinomatosa	3 Fälle
Polyserositis	4 Fälle
davon 2 Fälle Peritonitis + Pleuritis tuberculosa und carcinomatosa, 2 Fälle Pleuritis + Pericarditis	
Leberzirrhose	16 Fälle
zusammen	55 Fälle

Der Erfolg oder Mißerfolg der Therapie kann beurteilt werden aus der Diurese- und Gewichtskurve, der Aenderung klinischer und röntgenologischer Befunde, die sichtlich mit der Injektion in Zusammenhang steht, und auch aus dem subjektiven Befinden des Patienten.

Im einzelnen läßt sich folgendes sagen:

I. Pleuritis exsudativa bei Tuberculose oder sonst entzündlichen Prozessen.

Die Zahl der Injektionen betrug neben der sonst üblichen Pleuritisbehandlung bei den einzelnen Patienten 1—7 im Abstand von 3—7 Tagen. Injiziert wurde meist intramuskulär die Dosis von 1,0—2,0 ccm. Eine stärkere Wirkung durch intravenöse Injektion wurde nicht erzielt. Zwei Patienten bekamen vor der Injektion zweimal Salmiak, insgesamt 8 und 9 g. Schädliche Nebenwirkungen traten in keinem Fall auf; Fieber galt nicht als Kontraindikation, der normale Temperaturabfall wurde durch die Injektionen nicht verzögert.

Bei erfolgreichen Fällen betrugen die Urinmengen 800—2800 ccm und waren gegenüber der Spontandiurese verdoppelt bis vervierfacht. Die Gewichtsabnahmen schwankten zwischen 0,5 und 2,2 kg pro die. Dabei müssen wir in vielen Fällen eine erhebliche Steigerung der Perspiratio insensibilis annehmen. Nachwirkung war öfter zu beobachten, wohl durch osmotischen Stoß, der die Strömungs- und Resorptionsverhältnisse des Organismus günstig beeinflußte. In den Krankengeschichten finden sich öfter Bemerkungen wie: Patient kann nach der Injektion besser durchatmen; Erguß nimmt rasch ab; Atemgeräusch kommt durch; Erguß nicht oder nur sehr langsam nachgefüllt bei Injektion im Anschluß an die Punktionen.

Unter den 28 Fällen befanden sich fünf absolute Versager. Sie erhielten nur je eine Injektion und reagierten darauf weder mit Diuresesteigerung, noch mit Gewichtsabnahme oder einer Aenderung des klinischen Befunds. Zwei weitere Patienten hatten zwar gesteigerte Diurese; trotzdem nahm das Exsudat zu und mußte 3 Tage nach der Injektion punktiert werden. Bei den übrigen 21 Patienten wurde das Krankheitsbild günstig beeinflußt, im einzelnen verschieden, je nach der Krankheitslage und dem Zeitpunkt der Injektion.

Schon Einzelinjektionen waren bei 6 Patienten wertvoll bei Unterstützung der im Gang befindlichen Spontanresorption, zu stoßweiser Einleitung der Resorption, zur Verhütung oder Verzögerung der Nachfüllung des punktierten Ergusses.

Die anderen Patienten bekamen alle öfters Salyrgan. Die mit höherer Injektionszahl zeigten sehr gute Erfolge. Besonders hervorzuheben sind sieben Fälle. Sie hatten hohe Diuresen, das Krankheitsbild zeigte Besserung von einer Injektion zur anderen, der Verlauf war beherrscht von der Salyrganmedikation. Möglicherweise wären diese schönen Ergebnisse bei systematischer Salyrgantherapie weiterer Fälle, besonders mit Unterstützung durch Salmiak, zahlreicher gewesen. Als Beispiel will ich einen Fall anführen.

V. Th., 24 Jahre. 23. 5.—15. 7. 33.

Aus der Anamnese: Im Februar Grippe, darnach zeitweilig Stechen über der Lunge rechts hinten unten.

18. 5. Schüttelfrost, Pneumonie mit fraglicher Pleuritis.

Befund: Dämpfung rechts vom 4. BW. abwärts, Stimmfremitus stark abgeschwächt, Atemgeräusch aufgehoben. Herz nach links verdrängt.

Temperatur: 1. Woche 38—39, 2. Woche 37—38.

Diurese:

	Therapie	Ausscheidung	Gewicht
24. 5.			68,6 kg
26. 5.	Punktion (840 ccm)		
27. 5.	1,5 Salyrg. i. m.	1200 ccm	
28. 5.	—	780 ccm	65,4 kg
2. 6.	Punktion (500 ccm)		
6. 6.	1,5 Salyrg. i. m.	1570 ccm	65,0 kg
7. 6.	—	730 ccm	63,5 kg
13. 6.	1,5 Salyrg. i. m.	1870 ccm	65,0 kg
14. 6.	—	410 ccm	64,0 kg
21. 6.	2,5 Salyrg. i. m.	2850 ccm	66,4 kg
22. 6.	—	1000 ccm	64,6 kg
2. 7.	1,5 Salyrg. i. m.	2000 ccm	68,2 kg
3. 7.	—	820 ccm	66,7 kg
8. 7.	1,5 Salyrg. i. m.	2040 ccm	68,3 kg
9. 7.	—		66,9 kg

Verlauf:

8. 6. Dämpfung bis Schulterblattwinkel, Atemgeräusch noch stark abgeschwächt.

15. 6. Patient fühlt sich leichter, kann nach der Injektion besser durchatmen, erste Schrumpfungserscheinungen.

26. 6. Pleuritis röntgenologisch im Rückgang. Abgekapseltes Interlobärexsudat.

9. 7. Dämpfung zweihandbreit, wahrscheinlich durch Schwarte.
13. 7. Abgelaufener Interlobärprozeß mit Schwarte (Rönt.)
15. 7. Erguß völlig zurückgegangen.

In weiteren fünf Fällen war Salyrgan für den Heilungsprozeß nicht so ausschlaggebend, hat ihn aber wesentlich gefördert. In den restlichen drei Fällen wurden Restexsudate bei chronischer Pleuritis ausgeschwemmt; ja das Restexsudat wurde erst durch die starke Flüssigkeitsausscheidung sicher diagnostiziert, denn die Probepunktionen waren negativ und röntgenologisch war die Entscheidung, ob Schwarte oder Erguß, nicht sicher. Salyrgan kann somit in solchen Fällen als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden.

Die Feststellung *Saxls*, daß chronische Ergüsse besser reagieren als akute, wird durch unsere Krankengeschichten nicht bestätigt. Zwar hatten die Versager alle frische Ergüsse, aber auch von den erfolgreich Behandelten litten nur vier an chronischen Ergüssen. Man muß theoretisch sogar bessere Erfolge bei frischen Ergüssen erwarten. Denn nach *Staehelin* ist die Reaktion des Ergusses umso saurer, je akuter er ist, und saure Reaktion erleichtert die Gewebsentquellung. Außerdem ist bei kurzer Erkrankung die Pleura in ihrer Resorptionsfähigkeit, die vom Zustand des Endothels und der Kapillaren abhängt, weniger geschädigt als bei langer Krankheitsdauer.

Das Ergebnis ist zusammenfassend folgendes: Von 28 Patienten waren 7 Versager, Heilungswirkung hatte Salyrgan in 10 Fällen, die Heilung wurde wesentlich unterstützt in 5 Fällen und in 6 Fällen durch Einzelinjektionen gefördert.

II. Pleuritis bei Tumoren: 4 Fälle.

In diesen hoffnungslosen Fällen bleibt uns nur das eine bescheidene Ziel, wir können versuchen den Patienten ihr Leiden dadurch zu erleichtern, daß die meist sehr häufig nötigen Punktionen durch anderweitige Entlastungsmaßnahmen hinausgezögert werden. Bei zweien unserer vier Fälle wurde dieses Ziel erreicht. Bei einer Patientin war bei mäßiger Diuresesteigerung Punktion nur alle drei Wochen nötig, bei einer anderen vorher alle drei bis vier Tage, jetzt im Abstand von 12 Tagen. Die beiden Versager mußten alle 4 Tage punktiert werden, obwohl die Wasserausscheidung bei einem beträchtlich gesteigert war. Vielleicht liegt die Ursache hiefür in direkter Abflußstauung der Venen und Lymphbahnen durch komprimierende Tumormassen oder in allzu schweren Veränderungen der resorbierenden Oberfläche.

III. Peritonitis bezw. Polyserositis tuberculosa und carcinomatosa: 5 Fälle mit durchwegs sehr gutem Ergebnis.

Eine Patientin mit Tuberkulose, die an sich zu rascher Spontanheilung neigte, bekam eine intravenöse Injektion. Sie reagierte

darauf mit fünffacher Harnmenge (1600) ,einer Abnahme des Leibumfangs von 1,5 cm und mit 1,2 kg Gewichtsverlust. — Die zweite Patientin war 4mal in einem halben Jahr in klinischer Behandlung. Durch Salyrgan wurde sie jedes Mal mit Diuresen von 1700—2600 ccm entwässert, fühlte sich immer sehr erleichtert. Beim letzten Klinikaufenthalt wurde sie refraktär, aber die Wirkung konnte durch Salmiak wieder gesteigert werden. Das injizierbare Diuretikum wurde bei ihr unentbehrlich, weil Punktionen bei dem bestehenden hochgradigen Meteorismus unmöglich waren. — Der dritte Patient reagierte ebenfalls mit hohen Harnmengen und zeigte immer Nachwirkung für einige Tage. Der Erguß, der am Anfang punktiert war, füllte sich unter Salyrgan nicht mehr nach, auch ein Pleuraerguß nicht, der während der Behandlung auftrat; Neigung zu Gewichtsaufnahme wurde immer gleich wieder eingedämmt.

Eine kachektische Patientin mit diffuser Carcinose des Peritoneums wurde alle 10—14 Tage punktiert. In der Zwischenzeit erhielt sie Salyrgan mit guter Wirkung auf den Erguß; subjektiv befand sich die Patientin recht wohl. Als die Ausscheidung bei intravenöser Injektion nicht mehr genügte, ging man zu intraperitonealer über. Bei Flüssigkeitsaufnahme von 1000 war die Diurese folgende:

Therapie			Ausscheidung
26. 5.—20. 6.	5mal 1,0 Sal. + 1,0 Cardiaz. + 10 % Dextr.	i. v.	1200
23. 6.	nach Punktion 6,0 Sal.	i. p.	3800
30. 6.	4,0 Sal.	i. p.	200
1. 7.	—		1020
5. 7.	nach Punktion 4,0 Sal. + 10,0 NaCl	i. p.	1760
15. 7.	nach Punktion 4,0 Sal. + 10,0 NaCl	i. p.	1900
21. 7.	1,0 Sal. + Dextrose	i. v.	280
25. 7.	nach Punktion 4,0 Sal. + NaCl	i. p.	1800

Auf die erste intraperitoneale Injektion trat Kollaps und Erbrechen ein, bei den folgenden Injektionen keine Nebenwirkungen. Wenn die Harnmenge auch nicht auf der Höhe der ersten intraperitonealen Injektion sich hielt, so blieb sie doch gegenüber der späteren intravenösen Injektion ganz erheblich gesteigert. Die wesentlich stärkere Wirkung ist durch die langsamere Resorption zu erklären. Außerdem wird das Salyrgan direkt der Pfortader und der Leber zugeführt. Die wirksame Quecksilbergallenverbindung kann daher in größerer Menge gebildet werden, während bei intravenöser Injektion ein Teil der injizierten Menge direkt der Niere zugeführt und ausgeschieden wird.

Bei dem zweiten Patienten mit carcinomatösem Erguß des Peritoneums und der Pleura bei Magencarcinom wurde der Baucherguß völlig ausgeschwemmt, der Pleurabefund blieb unverändert, vermutlich infolge der ungünstigeren Resorptionsverhältnisse.

IV. Polyserositis: 2 Fälle von Pleuritis duplex et Pericarditis.

Beide Patienten waren Versager. Der eine war bei hohem Fieber dauernd in sehr schlechtem Allgemeinzustand durch Pancarditis und Bronchopneumonie. Auf Salyrgan hin war die Anregung der Diurese nicht stärker als bei Kreislaufentlastung durch Pericard- und Pleurapunktion oder Digipurat; während der Behandlung entwickelte sich noch Aszites. Auch bei der zweiten Patientin, einer 75jährigen Greisin, wird die Wirkunslosigkeit auf den schlechten Allgemeinzustand zurückzuführen sein.

V. Leberzirrhose: 16 Fälle.

Das Ergebnis der Salyrganbehandlung bei diesen Fällen ist im Ganzen betrachtet wenig günstig. Den Grund hiefür sehe ich darin, daß der größere Teil der Patienten bereits im allerletzten Stadium der Krankheit stand. Denn sieben von ihnen starben im Krankenhaus nach einem Aufenthalt von einigen Tagen bis einigen Wochen und drei verließen fast moribund die Klinik. Da funktionsfähiges Lebergewebe zur Bildung des diuretischen Agens die Voraussetzung der Salyrganwirkung ist, sind unsere Mißerfolge eigentlich selbstverständlich.

In 10 Fällen hatten die Injektionen keine Wirkung auf die Ergüsse, einmal auch intraperitoneale nicht. Einzelne dieser Patienten zeigten zwar hie und da noch gering gesteigerte bis verdoppelte Harnmengen (600—1000). Die hochgradigen Ergüsse konnten dadurch natürlich nicht beeinflußt werden, sondern nahmen zu. Von diesen 10 Patienten verließ einer die Klinik gebessert, einer ungebessert, acht starben. — Der Erfolg bei drei Patienten war gut; die Harnmengen lagen zwischen 1200 und 2000 ccm, die Wirkung auf den Aszites war dementsprechend. Einmal folgte dem Salyrganstoß Dauerwirkung mit Spontanausscheidung von 900 — 1600 ccm. Durch die Kombination 0,3 Stroph. + 1,0 Cardiaz. + 2,0 Sal. + 0,001 Thyrox. wurde bei einem sehr adipösen Patienten die Wirkung nicht viel gesteigert. — Sehr starke Wirkung kam bei weiteren drei Patienten zustande. Einer von ihnen, der fortlaufend Decholin bekam, schwemmte an einem Tag 4,8 Liter aus. Auch folgende Mischspritze bewährte sich: 0,3 Stroph. + 1,5 Sal. + 0,2—0,5 Euphyll. + 1,0 Cardiaz.

Ob der Erguß entzündlich war oder nicht, war für Erfolg oder Mißerfolg nicht von Bedeutung.

Zusammenfassung.

Bei Pleuritis exsudativa wird in den meisten Fällen die Heilung sehr wesentlich, wenn auch nicht immer gleich stark, durch Salyrganinjektionen gefördert und beschleunigt. Bei Tumoren der Pleura scheint der Erfolg etwas zweifelhaft zu sein. Die Fälle von tuberculöser und carcinomatöser Peritonitis reagierten alle sehr gut. Bei Leberzirrhosen in fortgeschrittenem Stadium ist meist mit Mißerfolgen zu rechnen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 18. August 1910 in Ansbach als Tochter des Rechtsanwalts Justizrat *Isaac Frankenburger* und seiner Gattin *Irma*, geb. *Gutmann*, geboren. In Ansbach besuchte ich Volksschule und humanistisches Gymnasium, das ich im März 1929 mit dem Zeugnis der Hochschulreife verließ. Hierauf studierte ich Allgemeine Medizin an den Universitäten München, Heidelberg, Berlin, Freiburg i. Br. und Würzburg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Juli 1931 in München, das Staatsexamen im Januar 1935 in Würzburg. Im Sommersemester 1935 immatrikulierte ich mich in Basel und bestand im Juni das Doktorexamen.

Herrn Professor Dr. *Grafe*, Würzburg, danke ich für das mir gütiger Weise überlassene Thema und Material, Herrn Professor Dr. *Gigon*, Basel, für Uebernahme des Referats.